

Intravascular free tissue factor pathway inhibitor is inversely correlated with HDL cholesterol and postheparin lipoprotein lipase but proportional to apolipoprotein A-II

著者	河口 明人
発行年	2001-12-12
その他の言語のタイトル	血管内tissue factor pathway inhibitorはHDLコレステロールおよびヘパリン後lipoprotein lipase濃度と逆相関し、アポ蛋白A-IIと正相関する ケツカンナイ tissue factor pathway inhibitor ハ HDL コレステロール オヨビ ヘパリンゴ lipoprotein lipase ノウド ト ギャクソウカンシ アポタンパク A-II ト セイソウカンスル
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/2751">http://hdl.handle.net/10422/2751</a>

氏 名 (本籍)	河 口 明 人 (北海道)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士 (論) 第285号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成13年12月12日
学位論文題目	Intravascular Free Tissue Factor Pathway Inhibitor Is Inversely Correlated With HDL Cholesterol and Pastheparin Lipoprotein Lipase but Proportional to Apolipoprotein A-II (血管内 tissue factor pathway inhibitor はHDLコレステロールおよびヘパリン後 lipoprotein lipase 濃度と逆相関し、アポ蛋白A-IIと正相関する)
	審査委員 主査 教授 大久保 岩 男 副査 教授 岡 村 富 夫 副査 教授 木之下 正 彦

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

外因系凝固過程を強力に抑制し、血栓形成を抑止する tissue factor pathway inhibitor (TFPI) は、抗動脈硬化的に作用していると考えられている。生体内には血流中のfree TFPI、リポ蛋白結合型および内皮細胞結合型TFPIの存在が知られているが、その分布と濃度変化の臨床的意義は不明である。血清脂質の変動に伴い変化するリポ蛋白結合型TFPIの存在は、TFPIと同様に内皮細胞上に係留されて存在するlipoprotein lipase (LPL) との相互作用と脂質代謝への関連を示唆する。したがって冠危険因子としての脂質代謝異常 (高LDLコレステロール血症および低HDLコレステロール血症) におけるTFPIの分布と内皮細胞上LPLとの生体内相互作用およびその臨床的意義を検討した。

### 【方 法】

対象は冠動脈疾患患者156名 (32~78歳) と健常成人229名 (40~81歳) である。冠動脈疾患患者にあつては、ヘパリン投与前後 (500U/kg:10分後) の採血により、血管内TFPIおよびLPL抗原をmonoclonal抗体を用いたsandwich ELIZAによって定量し、TFPIおよびLPLの存在様式と分布を算出した。血清脂質の変化に伴い、各リポ蛋白粒子の代謝に特徴的に関わるアポ蛋白 (A-I、A-II、B、C-II、C-III、E) を同時に定量し、LDLとHDLコレステロールを独立変数とした二元分散分析法、および各関連因子群による偏相関分析を用い、それぞれの代謝状態におけるTFPIおよびLPLの意義とその関連を解析した。

### 【結 果】

健常人と冠疾患発症者のリポ蛋白結合型TFPI濃度は相同であつたが、いずれの群においても流血中free TFPIはHDLコレステロール濃度と逆相関し、HDLコレステロールが低いほどTFPIは高値をとった。発症者へのヘパリン投与によって、TFPIは7.5倍、LPLは14倍の濃度増加を示し、ヘパリン投与前後の分別定量から、発症者にあつては、流血中freeTFPI (full length) が10%未満、リポ蛋白結合型TFPIが凡そ30%、そして内皮細胞上には約60%のfree TFPI (full length) が存在していた。内皮細胞上TFPIと流血中のfree TFPIには一定の平衡関係が見られ、LPLのそれ (平衡関係) より強かつた。リポ蛋白結合型TFPIはLDLコレステロールと相関し、free TFPIはヘパリン前後のHDLコレステロールと逆相関する一方、LPLはHDLコレステロールと強く正相関し、ヘパリン硫酸プロテオグリカン上に存在するLPLとTFPIは互いに拮抗的に逆相関していた。さらにHDL粒子の構成アポ蛋白であるアポA-IIは、TFPIがHDLコレステロールと逆相関するにも拘わらず、正に相関した。

## 【考 察】

外因系凝固過程を抑制するTFPIの濃度の上昇が、低HDLコレステロール血症下で観察される。TFPIはthrombinやサイトカインで産生が増強するという報告を考えれば、低HDLコレステロール血症でのTFPI増加は、抗血栓性の亢進というよりも、むしろ動脈硬化的血栓傾向や凝固活性に対抗する内皮細胞の代償的産生によるものであることを示唆する。一方、LPLはHDLコレステロールと強く相関し、トリグリセリド水解の過程でHDL粒子膜を産生することが示され、HDL粒子の供給源として機能を果たしている。低HDLコレステロール血症下でのTFPIの増強は、内皮細胞上での競合を介して、結果的にLPLの低下を招き、さらなる低HDLコレステロール血症を補完していくという病態が考えられ、これが冠危険因子としての実態である可能性がある。一方HDL粒子の構成蛋白でありながらTFPIと正相関するapo A-IIは、低HDL血症下でHDL粒子中の濃縮は上昇し、transgenic miceなどの成績からは、apo A-IIが動脈硬化促進的に機能していることを示唆する。

## 【結 論】

脂質代謝過程の重要な酵素であるLDLと血管壁の抗血栓特性を狙うTFPIは、内皮細胞上へパラリン硫酸プロテオグリカンの結合部位を競合することによって拮抗する。HDL粒子の持つ抗動脈硬化作用は、低HDLコレステロール血症下で減弱し、冠動脈疾患患者における低コレステロール血症下でのTFPI濃度の上昇は、血栓傾向に対する機能的応答としての内皮細胞の代償的なTFPI産生増強を意味する。TFPIの分泌亢進は、内皮細胞上でLPLを駆逐し、LPLの低下がさらに低HDLコレステロール血症をもたらすという病的過程が形成され、低HDLコレステロール血症環境はさらに補完されることになる。重要な冠危険因子としての低HDLコレステロール血症の病態には、血管内皮細胞上へパラリン硫酸プロテオグリカンを介した、血栓制御過程と脂質代謝過程との密接な相互作用が介在している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、血管内皮細胞の抗血栓性を担うtissue factor pathway inhibitor (TFPI) の測定系(sandwich ELISA)を開発し、TFPIの血管内存在様式とその分布を定量したものである。さらに、内皮細胞上へパラリン硫酸プロテオグリカン(HSPG)上で機能するTFPIと脂質代謝過程に関わる酵素lipoprotein lipase (LPL)との相互作用を論じ、動脈硬化症危険因子としての高コレステロール血症(高LDL-C血症)および低HDL-C血症との関連を、臨床的な病態代謝の観点から解明し、以下の結果を得ている。

- (1) 低HDL-C血症下では、遊離および内皮細胞上TFPI濃度が代償的に亢進していること。
- (2) 代償的TFPI濃度の亢進はHSPG上でLPLと競合することによってLPLを置換し、LPLの機能低下を通して、低HDL-C血症を補完していること、などを明らかにした。

これらの結果は*in vitro*では解明できない血栓制御過程と脂質代謝過程との密接な生体内相互作用の一端を明らかにしたものであり、この分野での貢献度は大きい。従って、博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。

なお、本学位授与申請者は平成13年11月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。